

# 临床重症与药学超说明书用药专家共识

(广东省药学会 2020 年 5 月 28 日发布)

药品说明书是临床医师开立药物的主要依据。但随着循证医学的日益发展, 药物临床试验周期长, 药品说明书更新慢等问题使许多药品说明书中的使用适应证、用量及用法远远落于临床实际应用。药物治疗是抢救重症患者必不可少的重要治疗手段。而重症患者是一个特殊群体, 疾病谱涉及多个学科, 病情危重复杂, 常合并多器官功能损害, 甚至需要使用体外生命支持设备。上述多种复杂因素均导致重症患者体内药物的分布、代谢、治疗反应等与普通患者之间存在较大差异。临床上许多药品说明书的用法及用量依据主要来自于以普通患者为主要研究对象的药物临床试验。在重症患者治疗时按照普通患者的用药方式进行治疗, 常常难以保证疗效。以抗菌药物为例, 有文献报道, 19%~43% 成人重症患者抗菌药物使用为超说明书用药。因此, 在重症患者诊治过程中, 超说明书用药常常无法避免。其实, 超说明书用药不仅在重症患者中常见, 在其他学科也是非常普遍的现象。风湿性疾病、儿科疾病、肿瘤性疾病等均在各专科领域中发表了多个相关超说明书用药的专家共识。目前我国关于超说明书用药的法规不健全, 临床医师选择超说明书用药承担的风险更大。因此本共识的宗旨在于提供常用且有参考价值的药品超说明书使用循证医学证据, 不涉及超说明书用药审批程序等。临床医师应该时刻评估重症患者的获益及风险, 在遵循国家、地方政府及医院有关法规前提下, 参考本专家共识的意见进行个体化治疗。需要强调的是, 按照常规说明书可获得较好疗效时, 应尽量避免超说明书用药。

超说明书用药又称“药品说明书外用法”、“药品未注册用法”, 是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法。本专家共识根据目前循证医学证据, 对临床常用重症治疗的常用药物的超说明书用法进行部分总结。本共识收录药品标准参考《2019 广东省药学会超说明书用药目录》的收录标准<sup>[1]</sup>, 满足以下条件之一: (1) 美国、欧洲、日本说明书收录; (2) 《中国药典临床用药须知》、《临床诊疗指南》(中华医学会著, 人民卫生出版社出版) 收录; (3) 国际主流指南或共识收录; (4) Micromedex® 有效性、推荐等级在 II b、证据等级 B 级或以上; (5) 本专业 SCI 的 I 区期刊发表的 RCT 研究。由于 Micromedex® 对临床重症一些常见的超说明书用药没有进行评价, 本共识参照 Micromedex® 的 Thomson 分级系统标准, 由本共识起草专家组对收录药物从有效性等级、推荐等级及证据等级三方面进行评价 (Micromedex® 的 Thomson 分级系统详见附件 1)。

## 1 心血管系统药物

### 1.1 肾上腺素

肾上腺素 (epinephrine) 注射液, 化学名为 (R)-4-[2-(甲氨基)-1-羟基乙基]-1,2-苯二酚, 兼有  $\alpha$  受体和  $\beta$  受体激动作用。 $\alpha$  受体激动引起皮肤、粘膜、内脏血管收缩。 $\beta$  受体激动引起冠状血管扩张, 骨骼肌、心肌兴奋, 心率增快, 支气管平滑肌、胃

肠道平滑肌松弛。对血压的影响与剂量有关，常用剂量使收缩压上升而舒张压不升或略降，大剂量使收缩压、舒张压均升高。

### 1.1.1 说明书摘要

适应证：用于因支气管痉挛所致严重呼吸困难，可迅速缓解药物等引起的过敏性休克，亦可用于延长浸润麻醉用药的作用时间。各种原因引起的心脏骤停进行心肺复苏的主要抢救用药。

用法：常用量为皮下注射，1次 0.25~1 mg。抢救过敏性休克：皮下注射或肌注 0.5~1 mg。抢救心脏骤停：以 0.25~0.5 mg 静脉（或心内）注射。治疗支气管哮喘：皮下注射 0.25~0.5 mg，必要时每 4 h 可重复注射 1 次。与局麻药合用：加少量于局麻药中，在混合药液中，本品浓度为 2~5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，总量不超过 0.3 mg。

### 1.1.2 超说明书用药

#### 1.1.2.1 超适应证

(1)感染性休克相关的低血压：经美国 FDA 批准的肾上腺素注射液药品说明书（2019 年 1 月修订版）<sup>[2]</sup>指出肾上腺素注射液可用于感染性休克相关的低血压。Annane 等<sup>[3]</sup>的随机对照试验结果显示去甲肾上腺素联合多巴酚丁胺与肾上腺素单药治疗相比，28 天死亡率和严重不良事件发生率无显著差异。2016 年的感染性休克管理指南<sup>[4]</sup>推荐肾上腺素为二线血管收缩药物（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category A）。

(2)症状性心动过缓：2010 年美国心脏协会（AHA）的心肺复苏指南<sup>[5]</sup>推荐肾上腺素用于不适用阿托品或治疗无效的症状性心动过缓（通常心率 < 50 次/分钟），尤其是当心动过缓与低血压有关时（有效性等级 Class I，推荐等级 Class I，证据等级 Category A）。

#### 1.1.2.2 超用法

持续静脉输注：根据美国 FDA 批准的肾上腺素注射液药品说明书（2019 年 1 月修订版）<sup>[2]</sup>肾上腺素用于感染性休克相关的低血压时，以 0.05~2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  的速率缓慢静脉输注，可每 10~15 min 以 0.05~0.2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  逐渐加量，以达到满意的平均动脉压。2010 年美国心脏协会（AHA）的心肺复苏指南<sup>[5]</sup>推荐肾上腺素用于症状性心动过缓时，以 2~10  $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$  的速率缓慢静脉输注，根据患者反应逐渐调整用量（有效性等级 Class I，推荐等级 Class I，证据等级 Category A）。

## 1.2 特利加压素

特利加压素(terlipressin)化学名为 N- $\alpha$ -三甘氨酸-8-赖氨酸-加压素，是一种人工合成的血管加压素类似物，具有血管加压素 V1 受体高选择性。

### 1.2.1 说明书摘要

适应证：用于治疗食管静脉曲张出血。

用法：静脉注射。起始剂量 2 mg，每 1 mg 注射粉针剂用 5 mL 氯化钠注射液溶解，缓慢进行静脉注射，维持量为 1~2 mg，q4-6h，延续 24~36 h，至出血控制。

### 1.2.2 超说明书用药

#### 1.2.2.1 超适应证

(1) 肝肾综合征：已有多项临床研究及荟萃分析证实，特利加压素联合白蛋白与安慰剂联合白蛋白相比，可有效降低肝硬化合并 I 型肝肾综合征患者的肌酐水平，并增加尿量、延缓其肾功能恶化<sup>[6]</sup>。在英国胃肠学会、欧洲肝脏病学会及美国肝脏病学会的肝硬化诊疗指南中，均推荐在肝肾综合征患者中使用特利加压素，每 4~6 h 使用 1 mg，静脉推注<sup>[7-8]</sup>（有效性等级 Class I，推荐等级 Class I，证据等级 Category A）。

(2) 感染性休克：来自一项 2018 年发表在《Intensive Care Med》的多中心大样本随机对照临床研究资料，研究共纳入了 617 例感染性休克患者，探讨了持续静脉泵注特利加压素作为首选血管活性药物与去甲肾上腺素相比在 28 天病死率、器官功能保护及并发症等方面的差异。结果显示，持续静脉泵注特利加压素与去甲肾上腺素均能有效维持感染性休克患者灌注压，主要研究终点 28 天病死率，特利加压素组为 40%，去甲肾上腺素组为 38%，两组之间无统计学差异<sup>[9]</sup>。2019 年一项荟萃分析显示，特利加压素用于感染性休克患者，其 28 天病死率及不良事件发生率与去甲肾上腺素相仿<sup>[10]</sup>（有效性等级 Class I，推荐等级 Class I，证据等级 Category A）。

#### 1.2.2.2 超用法

持续静脉输注：在肝硬化肝肾综合征的治疗中，一项纳入 78 例患者的单中心随机研究对比了持续静脉输注特利加压素（ $2 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ）与间断推注特利加压素（ $0.5 \text{ mg, q4h}$ ）对肾功能的改善作用，结果显示特利加压素持续静脉输注较间断推注改善肾功能作用相当，持续组患者耐受性更好，并发症发生率低<sup>[8]</sup>。在感染性休克的治疗中，一项纳入 617 例感染性休克患者的多中心大样本随机对照临床研究显示，持续静脉输注特利加压素作为首选血管活性药物与去甲肾上腺素相比在 28 天病死率、器官功能保护及并发症等方面的差异不大<sup>[9]</sup>（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category A）。

### 1.3 重组人脑利钠肽

注射用重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide for injection, rhBNP)，是一种采用 DNA 基因重组技术人工合成的脑利钠肽，具有与体内的 BNP 完全相同的氨基酸排序、空间结构及生物活性。

#### 1.3.1 说明书摘要

适应证：本品适用于患有休息或轻微活动时呼吸困难的急性失代偿心力衰竭患者的静脉治疗。按 NYHA 分级大于 II 级。

用法： $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  静脉冲击后， $0.0075 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  连续静脉滴注。剂量范围：负荷剂量： $1.5\sim 2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，维持剂量： $0.0075\sim 0.01 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

#### 1.3.2 超说明书用药适应证

##### 1.3.2.1 急性心肌梗死

一项前瞻性、多中心、随机临床试验对比了 rhBNP 与对照剂对急性前壁或广泛前壁心肌梗死患者的治疗效果，20 家医院 421 例入选，两组患者均在有效时间窗内接受了初次经皮冠状动脉介入治疗（PCI）。rhBNP 组在入院后尽早给予 rhBNP（ $0.01 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ，48~72 h 连续）。结果表明，PCI 术后早期静脉注射 rhBNP 可显著降低急性前壁心肌梗死患者血清 cTnT 和 NT-proBNP 浓度，升高左室舒张末期容积（LVEDd）、每搏量（SV）和左室射血分数（LVEF），降低主要心血管事件（包括心源性死亡）的发生率<sup>[11]</sup>（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category A）。

### 1.3.2.2 心脏外科围手术期

一项对心脏围手术期间与 rhBNP 相关用药随机对照试验的荟萃分析结果显示：12 项 RCT，727 例患者，围手术期给予 rhBNP 能降低术后并发症的发生率，缩短重症监护病房住院时间，缩短住院时间，提高血清肌酐清除水平，增加 24 h 尿量，但对术后死亡率无影响。心脏手术围术期应用 rhBNP 安全有效，可改善患者预后<sup>[12]</sup>（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II b，证据等级 Category A）。

## 2 呼吸系统

### 2.1 盐酸氨溴索（沐舒坦）

沐舒坦，盐酸氨溴索注射液（ambroxol hydrochloride injection），又称盐酸溴环己胺醇。化学名为反式-4-[(2-氨基-3,5-二溴苄基)氨基]环己醇盐酸盐。

### 2.2 说明书摘要

适应证：适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的急性、慢性肺部疾病，例如慢性支气管炎急性加重、喘息型支气管炎及支气管哮喘的祛痰治疗；手术后肺部并发症的预防性治疗；早产儿及新生儿的婴儿呼吸窘迫综合征（IRDS）的治疗。

用法：成人及 12 岁以上儿童：15 mg，bid-tid，慢速静脉输注，严重病例可以增至每次 30 mg；6~12 岁儿童：15 mg，bid-tid；2~6 岁儿童：7.5 mg，tid；2 岁以下儿童：7.5 mg，bid。婴儿呼吸窘迫综合征（IRDS）的治疗：每日用药总量以婴儿体重计算，30 mg·kg<sup>-1</sup>，分 4 次给药。

### 2.3 超说明书用药

#### 2.3.1 超适应证

##### 2.3.1.1 胸外科手术的围手术期

在 2006 年 12 月 6 日更新的德国版说明书已明确注明，氨溴索（沐舒坦）可以从肺部手术术前第三天开始持续使用至术后第二天（共 6 d，剂量为 1 000 mg·d<sup>-1</sup>，注：德国沐舒坦注射液规格为 1 000 mg/50 mL）<sup>[13]</sup>。胸外科围手术期肺保护中国专家共识（2019 版）<sup>[14]</sup>对存在高危因素，如长期大量吸烟史、高龄、肥胖、合并 COPD、哮喘等基础性肺病或伴糖尿病等合并症的患者以及肥胖等、易引起肺部并发症者，即使无痰液，预防性应用氨溴索也可以减少术后肺部并发症的发生。在预防和治疗术后相关肺部并发症（肺不张、急性肺损伤、低氧血症、ARDS 等）时，氨溴索是有效的药物治疗方法。氨溴索（沐舒坦）大剂量应用可产生抗炎、抗氧化和清除体内自由基的作用，增加肺泡表面活性物质，对肺损伤有保护和治疗作用，推荐剂量为 1 g·d<sup>-1</sup>。如果出现肾功能损害需密切注意肾功能情况，酌情减量（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category C，德国说明书适应证）。

##### 2.3.1.2 上腹部手术合并慢性阻塞性肺病（COPD）患者围手术期

研究发现有 COPD 病史需进行上腹部手术的患者在围手术期使用后 1 g·d<sup>-1</sup>的氨溴索（沐舒坦）可以改善其术后肺氧合功能<sup>[15]</sup>（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II b，证据等级 Category B）。

##### 2.3.1.3 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)

发表在《The American College of Clinical Pharmacology》杂志上的荟萃分析对 10 个共包含 508 名受试者的 RCT 研究进行了分析，发现大剂量氨溴索(沐舒坦) ( $\geq 15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  或者  $1\ 000 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ) 可以通过降低 ARDS 患者 TNF-a 和白细胞介素-6 水平、提高 ARDS 患者氧合指数<sup>[16]</sup> (有效性等级 Class II b, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

### 2.3.2 超用法

超剂量:  $1 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ , 详见超适应证部分描述。

## 3 消化系统

### 3.1 奥曲肽

奥曲肽(octreotide)化学名为奥曲肽, 是人工合成的天然生长抑素的八肽衍生物, 可以抑制生长激素 (GH) 和胃肠胰内分泌系统肽和 5-羟色胺的病理性分泌增加。

### 3.2 说明书摘要

适应证: (1) 肢端肥大症; (2) 缓解与功能性胃肠胰内分泌瘤有关的症状和体征; (3) 预防胰腺术后并发症; (4) 与内窥镜硬化剂等特殊手段联合用于肝硬化所致的食管-胃静脉曲张出血的紧急治疗。

用法: (1) 皮下注射。肢端肥大症: 起始  $0.05\sim 0.1 \text{ mg}$ , q8h, 每日不得超过  $1.5 \text{ mg}$  的最大剂量。胃肠胰内分泌肿瘤: 起始  $0.05 \text{ mg}$ , qd-q12h, 渐增至  $0.2 \text{ mg}$ , q8h。预防胰腺手术后并发症:  $0.1 \text{ mg}$ , q8h, 连续 7 d, 第 1 次用药至少在术前 1 h 进行。

(2) 静脉滴注。治疗食管-胃静脉曲张出血时,  $0.025 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$  连续静脉滴注, 最多治疗 5 d。

### 3.3 超说明书用药适应证

肠梗阻: 中华医学会《临床诊疗指南·外科学分册》将奥曲肽作为急性假性结肠梗阻的治疗药物<sup>[17]</sup>。有随机对照研究显示, 奥曲肽  $0.3 \text{ mg ih qd}$  与东莨菪碱  $60 \text{ mg ih qd}$  相比, 可以显著减少肿瘤晚期恶性肠梗阻患者的每日呕吐次数和恶心程度<sup>[18]</sup> (有效性等级 Class II b, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B)。

## 4 抗感染类药物

### 4.1 亚胺培南西司他丁

亚胺培南西司他丁(imipenem and cilastatin)是最早应用于临床的碳青霉烯类抗生素, 发挥抗菌作用的是亚胺培南, 西司他丁只起到保护亚胺培南不被人体肾脱氢肽酶-I (DHP-I) 破坏的作用。

#### 4.1.1 说明书摘要<sup>[19]</sup>

适应证: (1) 治疗敏感菌所致的各种感染, 特别适用于多种细菌联合感染和需氧菌及厌氧菌的混合感染, 如腹膜炎、肝胆感染、腹腔感染、妇科感染、下呼吸道感染、皮肤和软组织感染、尿路感染、骨和关节感染以及败血症等。该药不推荐用于中枢神

经系统的感染（如：脑膜炎）。（2）预防：对已经污染或具有潜在污染性外科手术的病人或术后感染一旦发生将会引发严重后果的操作，本品适用于预防此种情况下的术后感染。

用法：对大多数感染的推荐治疗剂量为每天 1~2 g，分 3~4 次静脉滴注。对不敏感病原菌引起的感染，最多可以增至每天 4 g 或 50 mg·kg<sup>-1</sup>。每次静脉滴注的剂量低于或等于 500 毫克时，静脉滴注时间应不少于 20~30 min，如剂量大于 500 mg 时，静脉滴注时间应不少于 40~60 min。肌酐清除率 < 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 和/或体重 < 70 kg 的病人必须减少剂量。

#### 4.1.2 超说明书用药适应证

中性粒细胞减少的肿瘤患者，经验性预防假单胞菌感染：2017 年《Clinical Microbiology and Infection》的一项系统回顾与荟萃分析<sup>[20]</sup>显示，在实体肿瘤或血液系统肿瘤患者合并中性粒细胞减少，亚胺培南西司他丁经验性预防假单胞菌感染，相较于其他 β-内酰胺类抗生素、第四代头孢菌素而言，可显著降低患者全因死亡率，同时并未增加因药物相关不良反应而被迫停药风险（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B）。

### 4.2 比阿培南

比阿培南是新型合成碳青霉烯类抗生素，其结构优势为：（1）增加了 1β 位甲基，增强对肾脱氢肽酶-1（DHP-I）的稳定性；（2）C2 位改为三唑阳离子，对革兰氏阴性菌（特别是铜绿假单胞菌）抗菌力增强，降低肾毒性及神经毒性；（3）左侧链为三水化合物，增加了对 β 内酰胺酶的稳定性。

#### 4.2.1 说明书摘要<sup>[21]</sup>

适应证：适用于治疗由敏感细菌所引起的败血症、肺炎、肺部脓肿、慢性呼吸道疾病引起的二次感染、难治性膀胱炎、肾盂肾炎、腹膜炎、妇科附件炎等。

用法：成人每日 0.6 g，分 2 次滴注，每次 30~60 min。1 天最大给药量不超过 1.2 g。

#### 4.2.2 超说明书用药

##### 4.2.2.1 超适应证

发热伴中性粒细胞减少/缺乏的血液系统肿瘤患者：来自我国比阿培南协作组<sup>[22]</sup>共计 1 090 例发热伴中性粒细胞减少/缺乏的血液系统肿瘤患者的临床应用资料提示，比阿培南（0.3~0.6 g，q6-8h）单药或与其他抗生素联合用药（联合药物包括万古霉素、替考拉宁、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、利奈唑胺等），比阿培南单药治疗者 399 例，占 36.61%，与其他抗生素联合用药者 691 例，占 63.39%。抗感染治疗有效率为 73.44%，轻度感染组约(2±3)d 退热，中度感染组约(3±3)d 退热，重度感染组约(4±3)d 退热，不良反应少见或轻微，对于血液肿瘤伴发感染的患者安全有效（有效性等级 Class II b，推荐等级 Class II b，证据等级 Category B）。

##### 4.2.2.2 超用法

超剂量：0.6 g，q6-8h，最大剂量 2.4 g·d<sup>-1</sup>。2017 年国家抗微生物治疗指南(第 2 版)<sup>[23]</sup>指出：呼吸系统感染（CAP、HAP/VAP）、血流感染、腹腔感染、胆道感染、胰腺感染、免疫缺陷感染的初始经验治疗可使用比阿培南 0.6 g，q8h。《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》<sup>[24]</sup>推荐对 CRE 耐药菌感染治疗，比阿培南剂量 0.3~0.6 g，q6~8h。2014 年《中国产超广谱 β-内酰胺酶肠杆菌科

细菌感染应对策略专家共识》<sup>[25]</sup>指出，治疗产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染时，比阿培南剂量为 0.3~0.6g, q8h。2019 年《慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识》<sup>[26]</sup>对 AECOPD 继发多重耐药菌感染（铜绿假单胞菌/鲍曼不动杆菌/肠杆菌科细菌感染），推荐比阿培南剂量 0.3~0.6g, q8h（有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category B）。

### 4.3 替加环素

替加环素（tigecycline）是从四环素衍生来的一种新型的甘氨酸环类抗菌药物，对革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌（不包括铜绿假单胞菌及部分变形杆菌）、厌氧菌、非典型病原体等都具有良好的抗菌活性。独特的结构使其不受大部分细菌对四环素类外排泵和核糖体保护两大重要耐药机制的影响，对耐药性致病菌具有很高的活性。

#### 4.3.1 说明书摘要<sup>[27]</sup>

适应证：18 岁以上成人患者由敏感菌株所致的下列感染：（1）复杂性腹腔内感染；（2）复杂性皮肤和皮肤软组织感染；（3）社区获得性细菌性肺炎。8 岁以上儿童患者由敏感菌株所致的下列感染：（1）复杂性腹腔内感染；（2）复杂性皮肤和皮肤软组织感染。

用法：成人用药：静脉滴注，推荐的给药方案为首剂 100 mg，维持剂量，50 mg, q12h，每次静脉滴注时间 30~60 min。实际治疗疗程应该根据感染的严重程度及部位、患者的临床和细菌学进展情况而定。肝功能损害依据受损程度不同调整剂量。肾功能损害或接受血液透析患者无需调整剂量。

#### 4.3.2 超说明书用药

##### 4.3.2.1 超适应证

（1）医院获得性肺炎（HAP）：已有多项临床研究证实，替加环素应用于 HAP（包括呼吸机相关性肺炎（VAP））治疗获得较好的临床疗效，大剂量应用时其疗效优于亚胺培南或相仿<sup>[28-30]</sup>。2008 年亚太 HAP 专家共识将其推荐作为 HAP 中多重耐药（MDR）不动杆菌和产超广谱 β-内酰胺酶（ESBL）肠杆菌科细菌的一线用药，以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染的二线用药<sup>[31]</sup>。2018 年《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南》指出：HAP（非 VAP）危重患者和 VAP 的 MDR 病原菌感染高风险患者，其初始经验性抗感染治疗或依据病原学建议，可考虑替加环素为联合治疗方案<sup>[24]</sup>（有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II a, 证据等级 Category B）。

（2）继发性菌血症：一项来自于 8 项多中心、III 期临床研究共 170 例继发性菌血症患者（继发于复杂性皮肤和皮肤软组织感染、复杂性腹腔内感染和社区获得性细菌性肺炎）的汇总结果显示，替加环素组的总体临床治愈率为 81.3%，对照组（包括万古霉素-氨曲南、亚胺培南/西司他丁、左氧氟沙星、万古霉素或利奈唑胺）总体临床治愈率为 78.5%（ $P = 0.702$ ），安全性参数两组无差异<sup>[32]</sup>（有效性等级 Class II a, 推荐等级 Class II b, 证据等级 Category B）。

（3）MDR 鲍曼不动杆菌感染和碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染：国家卫生健康委员会 2018 年发布的《替加环素临床应用评价细则》中提到，从病原学的角度，替加环素可用于 MDR 鲍曼不动杆菌感染和碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染，但不包括中枢神经系统和尿路感染<sup>[33]</sup>（有效性等级 Class I, 推荐等级 Class II a, 证据等级

Category A)。

#### 4.3.2.2 超用法

超剂量：维持剂量 100 mg，q12h。Ramirez 等进行的一项国际多中心、双盲、随机对照 II 期临床试验，共筛选 75 个研究中心的 114 例 HAP 或 VAP 患者，随机接受中剂量替加环素 75 mg，q12h 和高剂量替加环素 100 mg，q12h，对照药为亚胺培南西司他丁 1 g，q8h，疗程 7~14 d。研究结果显示，高剂量组（100 mg）的有效率为 85.0%（17/20），中剂量组（75 mg）的有效率为 69.6%（16/23），亚胺培南西司他丁组为 75.0%（18/24）；高剂量替加环素的疗效明显高于另外两组，未观察到不良反应随剂量增加而上升<sup>[34]</sup>；2018 年发布的《替加环素临床应用评价细则》中给药方案提到，治疗 HAP 或 VAP 时可增加剂量，维持剂量可达 100 mg，q12h；治疗耐碳青霉烯肠杆菌科细菌、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌引起的重症感染可考虑剂量加倍<sup>[33]</sup>（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category A）。

#### 4.4 万古霉素

万古霉素(vancomycin)属于糖肽类抗生素，通过干扰细菌细胞壁肽聚糖的交联而使细菌发生溶解，对多种革兰阳性菌均有抗菌活性，包括葡萄球菌、链球菌、肠球菌、厌氧球菌、芽孢杆菌及部分棒状杆菌、梭状芽孢杆菌、李斯特菌等。

##### 4.4.1 说明书摘要

适应证：耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)及其他细菌所致的感染：败血症、感染性心内膜炎、骨髓炎、关节炎、灼伤、手术创伤等浅表性继发感染、肺炎、肺脓肿、脓胸、腹膜炎、脑膜炎。

用法：静脉滴注，成人通常日剂量为 2 g，分 4 次或 2 次给予，可根据年龄、体重、症状适量增减，每次静滴 60min 以上。

##### 4.4.2 超说明书用药

###### 4.4.2.1 超适应证

预防中心静脉导管相关血流感染：美国 CDC《2011 年血管内导管相关性感染的预防指南》<sup>[35]</sup>提出：对具有多次血流感染（BSI）病史、需长期留置中心静脉导管的患者，预防性使用万古霉素溶液封管可以降低 BSI 发生率，但须权衡副作用、毒性、过敏反应或与耐药的发生。Safdar<sup>[36]</sup>等对应用万古霉素-肝素封管混合液与单用肝素溶液进行封管或冲管的数据进行了荟萃分析，共有 7 项前瞻性随机对照研究（涉及 463 例患者）符合纳入标准，其中 1 项针对重症新生儿人群，1 项针对需要肠外营养支持的癌症患者，其余 5 项针对癌症患者。结果显示采用万古霉素-肝素（万古霉素 25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ）封管或冲洗液治疗 IVD 相关性 BSI 的总风险比为 0.49，表明使用万古霉素冲管或封管可降低导管相关性血流感染的风险（有效性等级 Class II b，推荐等级 Class II b，证据等级 Category B）。

###### 4.4.2.2 超用法



脑室内给药：细菌性脑膜炎患者，静脉应用大剂量万古霉素无效或放置脑脊液（CSF）分流器时可经鞘内（或脑室内）注射万古霉素。2019年发表在《Neurocrit Care》上的一篇研究回顾性分析了来自美国11个中心的105例接受鞘内/脑室内注射抗生素的中枢神经系统感染患者，其中单用万古霉素的44例（占41.9%）。单用万古霉素的患者，88.4%患者的CSF致病菌转阴<sup>[37]</sup>。美国感染病学会《细菌性脑膜炎治疗指南》中提到对静脉应用大剂量万古霉素无效的细菌性脑膜炎患者或放置CSF分流器后发生细菌性脑膜炎的患者中可经鞘内（或脑室内）注射抗生素给药，其中万古霉素推荐剂量5~20 mg·d<sup>-1</sup><sup>[38]</sup>（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II b，证据等级 Category B）。

#### 4.5 达托霉素

达托霉素（daptomycin）是一种由13个氨基酸及一个癸酰基侧链组成的环状脂肽类抗生素，可以从玫瑰孢链球菌发酵衍生取得。

##### 4.5.1 说明书摘要

适应证：（1）复杂性皮肤及软组织感染（cSSSI）：治疗由对本品敏感的金黄色葡萄球菌（包括甲氧西林耐药菌株）、化脓链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌似马亚种及粪肠球菌（仅用于万古霉素敏感菌株）导致的cSSSI。（2）甲氧西林敏感和耐药的金黄色葡萄球菌（MSSA和MRSA）血流感染，以及伴发右心内膜炎（RIE）。

用法：（1）静脉注射，持续时间为2 min；（2）静脉滴注，持续时间为30 min。  
剂量：cSSSI，4 mg·kg<sup>-1</sup>，qd，静脉滴注，共7~14 d。MSSA和MRSA血流感染，以及伴发右心内膜炎：6 mg·kg<sup>-1</sup>，qd，静脉滴注，疗程为2~6周。肾功能损害患者用药需根据肌酐清除率及透析调整。

##### 4.5.2 超说明书用药

###### 4.5.2.1 超适应证

（1）耐万古霉素肠球菌的血流感染（VRE-BSI）：2015年一项大样本回顾性队列研究显示，达托霉素治疗组（平均治疗剂量为5.93 mg·kg<sup>-1</sup>）在治疗VRE-BSI的临床结果（菌血症持续时间、微生物清除率、7天和30天死亡率）优于利奈唑胺治疗组（600 mg，bid）<sup>[39]</sup>。另一项大样本回顾性队列研究结果显示，对于起始使用利奈唑胺治疗VRE感染性心内膜炎的患者，改用达托霉素治疗的患者30天、60天死亡率明显低于继续使用利奈唑胺治疗的患者（分别为17.2% vs 30.9%、31.3% vs 47.4%）<sup>[40]</sup>（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II b，证据等级 Category B）。

（2）骨关节感染（骨髓炎、化脓性关节炎、人工材料相关性的骨关节感染）：一项来自美国及欧洲两个大型研究的荟萃分析显示，使用达托霉素（4~6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>）治疗伴或不伴有人工材料植入的骨髓炎时，其临床治疗成功率为77.7%<sup>[41]</sup>。2019年另一项荟萃分析显示，不同剂量的达托霉素（4~10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>）在治疗伴或不伴有人工材料植入的骨关节感染时，其临床治疗成功率在67%~74%<sup>[42]</sup>（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II b，证据等级 Category B）。

（3）左心感染性心内膜炎（LIE）：尽管达托霉素尚未被FDA批准用于治疗左心内膜炎，目前已有多个研究指出了达托霉素在治疗左心感染性心内膜炎的有效性<sup>[43-44]</sup>。一项多中心大样本回顾性队列研究显示达托霉素在治疗RIE和LIE时的临床成功率分别为88.6%（132/149）和76.6%（317/414）<sup>[45]</sup>（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II b，证据等级 Category B）。

#### 4.5.2.2 超用法

超剂量：8~10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。高剂量达托霉素可增强抗菌，并减少耐药风险，特别是针对感染较重的病人<sup>[46]</sup>。对于 MRSA 引起的感染性心内膜炎和菌血症患者，部分专家推荐达托霉素剂量增加至 8~10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup><sup>[47-48]</sup>（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II b，证据等级 Category B）。

#### 4.6 舒巴坦

舒巴坦(sulbactam)为不可逆的竞争性 β-内酰胺酶抑制剂，通常与青霉素类及头孢菌素类药物合用治疗敏感菌感染。因其对不动杆菌属等细菌有一定抗菌活性，近年来该治疗作用备受临床重视。

##### 4.6.1 说明书摘要

适应证：与青霉素类或头孢菌素类联合，用于治疗敏感菌所致的尿路感染、肺部感染、支气管感染、耳鼻喉科感染、腹腔和盆腔感染、胆道感染、败血症、皮肤软组织感染等。

用法：静脉滴注或肌内注射。本品与氨苄西林以 1:2 剂量应用，一般感染，成人剂量为舒巴坦 1~2 g·d<sup>-1</sup>，氨苄西林 2~4 g·d<sup>-1</sup>，分 2~3 次；轻度感染，舒巴坦 0.5 g·d<sup>-1</sup>，氨苄西林 1 g·d<sup>-1</sup>，分 2 次；重度感染，舒巴坦 3~4 g·d<sup>-1</sup>，氨苄西林 6~8 g·d<sup>-1</sup>，分 3~4 次。

##### 4.6.2 超说明书用药用法

超剂量：6.0 g·d<sup>-1</sup>，甚至 8.0 g·d<sup>-1</sup>，分 3~4 给药。对于耐药鲍曼不动杆菌感染如多重耐药鲍曼不动杆菌（MDRAB）、泛耐药及全耐药鲍曼不动杆菌（XDRAB 和 PDRAB），舒巴坦常与多西环素、替加环素或碳青霉烯类及多粘菌素等二种或三种联合治疗。Jaruratanasirikul 等<sup>[49]</sup>在舒巴坦的蒙特卡罗模拟优化鲍曼不动杆菌引起的呼吸机相关性肺炎患者研究中，当鲍曼不动杆菌 MIC=16 μg·mL<sup>-1</sup>时，舒巴坦 8~9 g·d<sup>-1</sup>，分 3~4 次，持续 4 h 输注，PK/PD 靶值达标率分别为 98.83%和 95.59%。Chen 等<sup>[50]</sup>针对舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌复合感染疗效的荟萃分析，共纳入 12 项观察性试验，包括约 1 500 名患者，结果显示以舒巴坦为基础的治疗总体疗效与其他治疗方法相当。亚组分析显示，高剂量舒巴坦（9 g·d<sup>-1</sup>）方案在治疗鲍曼不动杆菌复杂感染方面具有明显优势。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》<sup>[51]</sup>及 2019 年中华预防医学会医院感染控制分会等多个学会联合发布《中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引》<sup>[52]</sup>推荐使用舒巴坦及含舒巴坦的 β-内酰胺类抗生素的复合制剂治疗不动杆菌属感染，对于 MDRAB、XDRAB、PDRAB 感染，推荐可增加至 6.0 g·d<sup>-1</sup>，甚至 8.0 g·d<sup>-1</sup>，分 3~4 给药（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B）。

## 5 其他药物

### 5.1 血液保存液 (I)

药品英文名：Anticoagulant Citrate Dextrose Solution (I)。

主要成分：本品系枸橼酸钠、枸橼酸和葡萄糖的灭菌水溶液。其组分为每 1 000 mL 含枸橼酸钠（C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·2H<sub>2</sub>O）22.0 g、枸橼酸（C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>·H<sub>2</sub>O）8.0 g 和葡萄糖（C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O）24.5 g，均应为标示量的 95.0%~105.0%。

### 5.1.1 说明书摘要

适应证：血液抗凝保存液。

用法：本品 7 mL 供采集全血 50 mL。保存期 21 d。

### 5.1.2 超说明书用药

#### 5.1.2.1 超适应证

连续血液净化治疗的局部抗凝：对于无肝衰竭的高出血风险患者，如存在活动性出血、血小板 $<60\times 10^9/L$ 、 $INR>2$ 、 $APTT>60$  s 或 24 h 内曾发生出血者，在进行连续血液净化治疗时建议使用枸橼酸抗凝<sup>[53-55]</sup>（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B）。

#### 5.1.2.2 超用法

血液净化管路动脉端持续输注：4%枸橼酸钠抗凝剂按照血流速度的 1.2~1.5 倍在体外管路动脉端（即血泵前）注入，在血液净化管路静脉端或中心静脉持续输注钙剂拮抗其抗凝活性（10%葡萄糖酸钙的速度为枸橼酸速度的 0.061，10%氯化钙的速度为枸橼酸速度的 0.02）。文献报道，枸橼酸钠局部抗凝可降低危及生命大出血的发生率<sup>[56]</sup>。因此，有出血风险患者采用枸橼酸钠局部抗凝较为安全<sup>[57-58]</sup>，应注意并发症的识别和处理，如电解质酸碱紊乱、枸橼酸蓄积等（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B）。

## 5.2 胸腺法新

胸腺法新是化学合成的胸腺肽  $\alpha 1$ ，含 28 个氨基酸多肽，主要作用于 T 细胞，对 T 细胞的分化和成熟都具有明显的加速作用，能增强 Th 细胞的相关功能，激活 CD4 细胞增强混合的淋巴细胞反应。

### 5.2.1 说明书摘要

适应证：（1）慢性乙型肝炎。（2）作为免疫损害病者的疫苗增强剂：免疫系统功能受到抑制者，包括接受慢性血液透析和老年病患者，本品增强患者对病毒性疫苗，例如流感疫苗或乙肝疫苗的免疫应答。

用法：皮下注射。（1）慢性乙型肝炎：1.6 mg 皮下注射，每周 2 次，两剂相隔 3~4 d，治疗应连续 6 个月（52 针），期间不可中断。（2）作为免疫损害病者的疫苗增强剂：1.6 mg 皮下注射，每周 2 次，每次相隔 3~4 d。疗程应持续 4 周（共 8 针），第一针应在接种疫苗后立即给予。

### 5.2.2 超说明书

#### 5.2.2.1 超适应证

脓毒症：胸腺法新具有免疫调节作用，可用于降低脓毒症患者的炎症反应及死亡率。来自一项 2013 年发表在《Critical Care》多中心大样本随机对照临床研究资料，研究共纳入 361 例脓毒症患者，探讨了胸腺法新与安慰剂组在 28 天全因死亡率、SOFA 评分、人类白细胞抗原-DR（mHLA-DR）等方面的差异。结果显示，使用胸腺法新能够降低脓毒症患者 28 天的全因死亡率（胸腺肽  $\alpha 1$  组死亡率为 26%，安慰剂组死亡率为 35%， $P=0.062$ ）<sup>[59]</sup>。多项荟萃分析结果显示，胸腺法新作为脓毒症患者的免疫增强剂能够调节脓毒症患者的全身炎症反应以及降低死亡率<sup>[60,61]</sup>。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 2014》关于脓毒症的免疫调理中，提及胸腺法新对脓毒症患者进行免

疫调理以改善其免疫麻痹的状态有一定意义<sup>[62]</sup>。2020年的《新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案（试行第二版）》提到，对淋巴细胞计数低、细胞免疫功能低下的重型患者，建议考虑使用胸腺法新<sup>[63]</sup>（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B）。

#### 5.2.2.2 超用法

超剂量：1.6 mg，qd-bid 皮下注射。2013年发表在《Critical Care》多中心大样本随机对照临床研究提示胸腺法新 1.6 mg bid 皮下注射连续 5 d，然后 1.6 mg qd 皮下注射连续 2 d 的治疗方案，能够减少脓毒症患者 28 天死亡率且未发现严重的药物相关性不良反应<sup>[59]</sup>。国内大规模临床研究提示脓毒症患者使用胸腺法新 1.6 mg bid 皮下注射连续 7 d 治疗，其 28 天的病死率、90 天的病死率、28 天 APACHE II 评分均显著低于安慰剂组<sup>[64]</sup>（有效性等级 Class II a，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B）。

### 5.3 乌司他丁

注射用乌司他丁(Ulinasatin for Injection)主要成分为乌司他丁，为新鲜人尿中提取的一种能抑制多种蛋白水解酶活力的糖蛋白，属蛋白酶抑制剂。通过抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性用于胰腺炎的治疗；通过稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放和抑制心肌抑制因子的产生用于急性循环衰竭的抢救治疗。

#### 5.3.1 说明书摘要

适应证：（1）急性胰腺炎；（2）慢性复发性胰腺炎的急性恶化期；（3）急性循环衰竭的抢救用药。

用法：（1）急性胰腺炎、慢性复发性胰腺炎，10 万 U tid，静滴 1~2 h。（2）急性循环衰竭，10 万 U tid，静滴 1~2 h，或每次 10 万 U 溶于 5~10 mL 氯化钠注射液中，缓慢静脉推注，可根据年龄、症状适当增减。

#### 5.3.2 超说明书

##### 5.3.2.1 超适应证

急性呼吸窘迫综合征：发表在《World J Crit Care Med》的一项荟萃分析，共纳入 29 项随机对照研究，共 1 726 名 ARDS 患者。结果显示，其中的 26 项研究共 1 552 名患者中，乌司他丁组能显著提高氧合指数，标准化均数差（SMD）=18.5，95%CI：1.42~2.29；其中的 18 项研究共 987 名患者资料组，乌司他丁组能降低 ICU 死亡率（RR = 0.48, 95%CI: 0.38~0.59）；其中的 6 项研究 364 名患者中，乌司他丁组能缩短 ICU 住院时间（SMD = -0.97, 95%CI: -1.20~-0.75）<sup>[65]</sup>（有效性等级 Class I，推荐等级 Class II a，证据等级 Category B）。

##### 5.3.2.2 超用法

超剂量：乌司他丁 20 万 U tid，连续 3 d，然后 10 万 U tid，连续 4 d。Zhang Ying 等发表在《The Journal of Infectious Diseases》上的前瞻性随机对照研究显示乌司他丁（20 万 U tid，连续 3 d，然后乌司他丁 10 万 U tid，连续 4 d）联合胸腺法新可调节促炎性介质与抗炎细胞因子，降低耐碳青霉烯菌感染的脓毒症患者休克发生率，改善生存率<sup>[66]</sup>（有效性等级 Class II b，推荐等级 Class II b，证据等级 Category B）。

## 附录1 Micromedex 的 Thomson 分级系统<sup>[67]</sup>

### 有效性等级

等级	是否有效	含义
Class I	治疗有效(Effective)	药物治疗方案对特定适应证的证据和（或）专家意见表明治疗有效
Class II a	证据支持有效 (Evidence Favors Efficacy)	药物治疗方案对特定适应证有效性的证据和（或）专家意见存在分歧，但证据和（或）专家意见倾向有效
Class II b	有效性具有争议 (Evidence is Inconclusive)	药物治疗方案对特定适应证有效性的证据和（或）专家意见存在分歧，证据和（或）专家意见对其有效性存在争议
Class III	治疗无效(Ineffective)	药物治疗方案对特定适应证的证据和（或）专家意见表明治疗无效

### 推荐等级

等级	是否有效	含义
Class I	推荐(Recommended)	药物治疗方案已被证实有效，推荐使用
Class II a	大多数情况下推荐 (Recommended, In Most)	药物治疗方案通常认为是有效的，在大多数情况下推荐使用
Class II b	在某些情况下推荐 (Recommended, In Some)	药物治疗方案可能有效，在某些情况下推荐使用，但大多数情况下不推荐使用
Class III	不推荐使用 (Not Recommended)	药物治疗方案没有效果，应避免使用
Class Indeterminate	不明确	

### 证据等级

分类	含义
Category A	证据基于以下证据：随机对照试验的荟萃分析；多个、设计良好、

	大规模的随机临床试验
<b>Category B</b>	证据基于以下证据：结论冲突的随机对照试验的荟萃分析；小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验；非随机研究
<b>Category C</b>	证据基于以下证据：专家意见或共识；个案报道或系列案例
<b>No Evidence</b>	没有证据

## 参考文献:

- [1] 张梅, 郑志华, 陈泽鹏, 等. 2019 版超药品说明书用药目录的深入解读 [J]. 今日药学, 2020, 30(4): 239-242.
- [2] Product Information: ADRENALIN(R) intramuscular injection, subcutaneous injection, intravenous injection, epinephrine intramuscular injection, subcutaneous injection, intravenous injection[Z]. Par Pharmaceutical (per FDA), Chestnut Ridge, NY, 2019.
- [3] Annane D, Vignon P, Renault A, *et al.* Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9588): 676-684.
- [4] Rhodes A, Evans L E, Alhazzani W, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 486-552.
- [5] Neumar R W, Otto C W, Link M S, *et al.* 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. *Circulation*, 2010, 122(18 Suppl.3): S729-S767.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(3): 397-417.
- [7] Runyon B A. AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1651-1653.
- [8] Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, *et al.* The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(3): e10-e18.
- [9] Liu Z M, Chen J, Kou Q, *et al.* Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(11): 1816-1825.
- [10] Zhu Y, Huang H, Xi X, *et al.* Terlipressin for septic shock patients: a meta-analysis of randomized controlled study[J]. *J Intensive Care*, 2019, 7: 16.
- [11] Miao Z L, Hou A J, Zang H Y, *et al.* Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on the prognosis of patients with acute anterior myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a prospective, multi-center, randomized clinical trial[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(1): 54-63.
- [12] Hua P, Liu J, Tao J, *et al.* Safety and efficacy of the perioperative administration of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP): a systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 313-321.
- [13] Boehringer Ingelheim. 氨溴索德国说明书[Z]. 2006.
- [14] 王天佑, 李单青, 崔永, 等. 胸外科围手术期肺保护中国专家共识 (2019 版) [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2019, 26(9): 835-842.
- [15] Fegiz G. Prevention by ambroxol of bronchopulmonary complications after upper abdominal surgery: double-blind Italian multicenter clinical study versus placebo[J]. *Lung*, 1991, 169(2): 69-76.
- [16] Wu X, Li S, Zhang J, *et al.* Meta-analysis of high doses of ambroxol treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome based on randomized controlled trials[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(11): 1199-1206.
- [17] 中华医学会. 临床诊疗指南 外科学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 212.
- [18] Peng X, Wang P, Li S, *et al.* Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 50.
- [19] 默沙东制药有限公司. 注射用亚胺培南西司他丁钠说明书[Z]. 2013.
- [20] Horita N, Shibata Y, Watanabe H, *et al.* Comparison of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(10): 723-729.
- [21] 日本明治制药株式会社. 注射用比阿培南说明书[Z]. 2009.
- [22] 比阿培南协作组. 比阿培南治疗血液系统疾病感染 1090 例疗效的多中心回顾性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(9): 807-809.
- [23] 国家抗微生物治疗指南[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [24] 施毅. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(4): 255-280.

- [25] 周华,李光辉,陈佰义,等.中国产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J].中华医学杂志,2014,94(24):1847-1856.
- [26]慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识编写组.慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识[J].国际呼吸杂志,2019,39(17):1281-1296.
- [27]辉瑞投资有限公司.泰阁(注射用替加环素)说明书[Z].2017.
- [28] Bassetti M, Nicoini L, Repetio E, *et al.* Tigecycline used in serious nosocomial infections: a drug use evaluation[J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 287.
- [29] Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, *et al.* Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4): 1756-1762.
- [30] Freire A T, Melnyk V, Kim M J, *et al.* Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010, 68(2): 140-151.
- [31] Song J H, Asian Hospital Acquired Pneumonia Working Group. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries: first consensus report by the Asian HAP Working Group[J]. Am J Infect Control, 2008, 36(4): 83-92.
- [32] Gardiner D, Dukart G, Cooper A, *et al.* Safety and efficacy of intravenous tigecycline in subjects with secondary bacteremia: pooled results from 8 phase III clinical trials[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(2): 229-238.
- [33] 国家卫计委.关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等 3 个技术文件的通知[Z].国卫办医函(2018)822号,2018-09-18.
- [34] Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, *et al.* Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4): 1756-1762.
- [35] O'Grady N P, Alexander M, Burns L A, *et al.* Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections[J]. Am J Infect Control, 2011, 39(4 Suppl 1): 1-34.
- [36] Nasia S, Dennis G M. Use of Vancomycin-Containing Lock or Flush Solutions for Prevention of Bloodstream Infection Associated with Central Venous Access Devices: A Meta-Analysis of Prospective, Randomized Trials[J]. Clinical Infectious Diseases, 2006, 43(4): 474-484.
- [37] John J L, Aaron C, Cynthia G, *et al.* Current Practices of Intraventricular Antibiotic Therapy in the Treatment of Meningitis and Ventriculitis: Results from a Multicenter Retrospective Cohort Study[J]. Neurocrit Care, 2019, 30(3): 609-616.
- [38] Tunkel A R, Hartman B J, Kaplan S L, *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9): 1267-1284.
- [39] Britt N S, Potter E M, Patel N, *et al.* Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(6): 871-878.
- [40] Britt N S, Potter E M, Patel N, *et al.* Effect of Continuous and Sequential Therapy among Veterans Receiving Daptomycin or Linezolid for Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Bacteremia[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2017, 61(5): e02216-16.
- [41] Seaton R A, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland K O, *et al.* Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2016, 15: 18.
- [42] João P T, Juliette C, Felipe F T, *et al.* Daptomycin to bone and joint infections and prosthesis joint infections: a systematic review[J]. Braz J Infect Dis, 2019, 23(3): 191-196.
- [43] Selçuk K, Gürdal Y, Kalkan A, *et al.* Treatment of Gram-positive left-sided infective endocarditis with daptomycin. [J]. J Infect Chemother, 2013, 19(4): 698-702.
- [44] Carugati M, Bayer A S, Josè M M, *et al.* High-Dose Daptomycin Therapy for Left-Sided Infective Endocarditis: a Prospective Study from the International Collaboration on Endocarditis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 6213-6222.
- [45] Guleri A, Utili R, Dohmen P, *et al.* Daptomycin for the Treatment of Infective Endocarditis: Results from European Cubicin(®) Outcomes Registry and Experience (EU-CORE)[J]. Infect Dis Ther, 2015, 4(3): 283-296.
- [46] Holubar M, Meng L, Deresinski S. Bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: New Therapeutic Approaches[J]. Infect Dis Clin North Am, 2016, 30(2): 491-507.
- [47] Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, *et al.* Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of



- America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. *Clin Infect Dis*,2011,52(3):18-55.
- [48] Figueroa D A, Mangini E, Amodio-Groton M, *et al.* Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program[J]. *Clin Infect Dis*,2009,49:177-180.
- [49] Jaruratanasirikul S, Nitchot W, Wongpoowarak W,*et al.* Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*[J].*Journal of Pharmacological Sciences*, 2019,136:104940.
- [50] Chen H, Liu Q, Chen Z, *et al.* Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex infection: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect Chemother*,2017,23(5):278-285.
- [51] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中国医药科学*,2012,2(8):3-8.
- [52] 胡必杰.中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J].*中华医院感染学杂志*,2019,29(13):2075-2080.
- [53] Kellum J A , Ronco C . The 17th Acute Disease Quality Initiative International Consensus Conference: Introducing Precision Renal Replacement Therapy[J]. *Blood Purification*, 2016, 42(3):221-223.
- [54] 血液净化急诊临床应用专家共识组. 血液净化急诊临床应用专家共识[J].*中华急诊医学杂志*, 2017, 26(1):24-36.
- [55] Szeto C C, Lo W K, Li P K. Clinical practice guidelines for the provision of renal service in Hong Kong: Peritoneal Dialysis[J]. *Nephrology (Carlton)*,2019,24 Suppl 1:27-40.
- [56] Brophy P D, Somers M J, Baum M A, *et al.* Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT) [J]. *Nephrol Dial Transplant*,2005,20(7):1416-1421.
- [57] Swartz R, Pasko D, O'Toole J, *et al.* Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation[J]. *Clin Nephrol*,2004,61(2):134-143.
- [58] Palsson R, Laliberte K A, Niles J L. Choice of replacement solution and anticoagulant in continuous venovenous hemofiltration[J]. *Clin Nephrol*,2006,65(1):34-42.
- [59] Wu J, Zhou L, Liu J, *et al.* The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial[J]. *Crit Care*,2013,17(1):R8.
- [60] Liu F, Wang H M, Wang T, *et al.* The efficacy of thymosin  $\alpha$ 1 as immunomodulatory treatment for sepsis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *BMC Infect Dis*,2016,16:488.
- [61] Li C , Bo L , Liu Q , *et al.* Thymosin alpha1 based immunomodulatory therapy for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*,2015,33:90-96.
- [62] 中华医学会重症医学分会.中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J].*中华内科杂志*,2015,54(6):557-581.
- [63] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室.关于印发新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案(试行 第二版)的通知[Z].国卫办医函(2020)127号, 2020-02-14.
- [64] 林洪远,管向东,周立新,等.乌司他丁、 $\alpha$ 1 胸腺肽联合治疗严重脓毒症--一种新的免疫调理治疗方法的临床研究[J].*中华医学杂志*,2007,87(7):451-457.
- [65] Leng Y X, Yang S G, Song Y H, *et al.* Ulinastatin for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *World J Crit Care Med*, 2014, 3(1): 34-41.
- [66] Zhang Y, Chen H, Li Y M, *et al.* Thymosin alpha1- and ulinastatin-based immunomodulatory strategy for sepsis arising from intra-abdominal infection due to carbapenem-resistant bacteria[J]. *J Infect Dis*,2008,198(5):723-730.
- [67] 广东省药学会.医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J].*今日药学*,2014,24(12):841-843.

#### 起草专家组:

#### 顾问:

管向东(中山大学附属第一医院 主任医师, 教授)

黎毅敏(广州医科大学附属第一医院 主任医师, 教授)

陈孝(中山大学附属第一医院 主任药师, 教授)

**执笔:**

陈敏英（中山大学附属第一医院 主任医师）

刘紫锰（中山大学附属第一医院 副主任医师）

**成员（按姓氏笔划排序）:**

尹海燕（暨南大学附属第一医院 主任医师）

伍俊妍（中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师）

刘晓青（广州医科大学附属第一医院 主任医师）

何 清（中山大学孙逸仙纪念医院 副主任医师）

陈 杰（中山大学附属第一医院 副主任药师）

陈 娟（中山大学附属第一医院 主任医师）

郑志华（广东省药学会 主任药师）

易慧敏（中山大学附属第三医院 主任医师）

曾 军（广州市第一人民医院 主任医师）

曾英彤（广东省人民医院 主任药师）

魏 理（广州医科大学附属第一医院 主任药师）